

THESISTM MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Morphologische, histochemische
und autoradiographische Untersuchungen
zur akuten
und chronischen Thioacetamidvergiftung

von

ROTRAUT JOSTEN

München 1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154008_0043

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Büngeler

Morphologische, histochemische und autoradiographische
Untersuchungen zur akuten und chronischen Thioacetamid-
vergiftung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
ROTRAUT JOSTEN
aus Gauting

München 1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:	Herr Prof. Dr. M. Eder
Mitberichterstatter:	Herr Prof. Dr. W. Büngeler
Dekan:	Herr Prof. Dr. R. Zenker
Tag der mündlichen Prüfung:	21.12.1965

Druck: Mikrokopie GmbH . München . Bruderstr. 9

Einleitung

Seit der Feststellung einer hepatotoxischen Wirkung von Thioacetamid (TAA) (Fitzhugh und Nelson) sind hiermit vielfach Leberveränderungen erzeugt worden (zus.-fassende Literatur bis 1962 bei Brodehl). Trotz der ausführlichen Untersuchungen über die morphologischen Umgestaltungen (Ambrose, de Eds und Rather; Gupta u. a.) und die biochemischen Veränderungen (Gallagher, Gupta, Judah und Rees) nach akuter und chronischer TAA-Vergiftung ist der exakte Schädigungsmechanismus nicht bekannt. Diskutiert werden Hemmungen der Atmungsenzyme, Anreicherung von Calcium sowie Störungen in der RNS-Synthese.

Wegen der Reproduzierbarkeit der Veränderungen ist die TAA-Vergiftung zur experimentellen Leberschädigung im Rahmen anderer Untersuchungen ebenfalls angewandt worden. (Georgii und Mehnert; Sachs, Bäumer und Menkhaus; Knauff, Georgii, Matzen und Hardy u. a.). Auch an anderen Organen, z. B. den Kopfspeicheldrüsen, sind die Wirkungen von TAA, insbesondere im Vergleich zur Äthioninwirkung, geprüft worden (Seifert).

Besondere Bedeutung erlangte die TAA-Schädigung in der experimentellen Leberforschung durch die Analyse der hierbei auftretenden DNS- und Nucleolus-Veränderungen (Kleinfeld und v. Haam) sowie die Feststellung von cytoplasmatischen Wirbelbildungen (Altmann und Osterland; Thoenes und Bannasch). Die Untersuchungen von Stöcker haben gezeigt, daß die TAA-Wirkung ein interessantes Modell zum Studium bzw. zur Störung des Nucleolusstoffwechsels darstellt. Die Befunde von Rondez, Rüttner und Vogel über Nucleolusextrusionen deuten in die gleiche Richtung.

Enzymhistochemische Untersuchungen über früheste Veränderungen bei der TAA-Vergiftung an der Leber sind von Wachstein, Meisel und Falcon durchgeführt worden. Die eigenen morphologischen, autoradiographischen und enzymhistochemischen Untersuchungen

schließen hieran an und betreffen die Frühveränderungen und die Wiederherstellung nach akuter TAA-Schädigung sowie die chronische TAA-Vergiftung, wobei neben den Leberveränderungen auch andere Organe mit untersucht wurden.

Untersuchungsgut und Methodik

Insgesamt wurden 109 weibliche Ratten (Sprague-Dawley) sowie 10 - 20 g schwere weibliche Mäuse (NMRI) untersucht.

Kurzversuche: 34 Ratten, Ausgangsgewicht 150 g; zur Prüfung der Wirkung hoher Einzeldosen wurde einmalig TAA (15 mg/100 g Körpergewicht) verabreicht; Tötung nach 16, 24, 30, 48, 96 und 192 Std. Zur Untersuchung nach mehrmaligen hohen Einzeldosen wurden 2 - 5 Tage lang 30 - 40 mg TAA und 6, 10 und 14 Tage lang 22,5 mg TAA als 5 %ige wässrige Lösung s.c. verabreicht. Die Wirkung niedriger Einzeldosen (4 mg TAA täglich per os) wurde nach 49, 66 und 71 Tagen untersucht. 20 Tieren wurde zusätzlich Pilocarpin (14 mg als 4 %ige wässrige Lösung i.p. bis zu einer Versuchsdauer von 14 Tagen, sowie 4 und 10 mg 4 mal wöchentlich während der Versuchsdauer von 49, 66 und 71 Tagen) verabreicht.

Dauerversuche: TAA-Verabreichung nach dem Vorgehen von Gupta, eingebacken in Preßlinge, die aus Mischfutter hergestellt waren (35 mg/100 g Futter). Versuchsdauer 15 Monate. 13 Tiere dieser Versuchsgruppe erhielten zusätzlich 4 mal wöchentlich 5 mg Pilocarpin in wässriger Lösung i.p.

12 Tiere der Kurzversuche und 5 Tiere der Dauerversuche verstarben spontan, hiervon waren 3 Tiere wegen Autolyse unauswertbar, die übrigen Tiere teils vollkommen, teils nur zur morphologischen Untersuchung verwertbar.

27 Kontrolltiere wurden in den verschiedenen Versuchsgruppen vergleichend mit Pilocarpin, 8 Tiere zum Vergleich mit Atropin ohne TAA behandelt. Nach Tötung durch Nackenschlag oder Äthernarkose wurden Leber, Pankreas, die Kopfspeicheldrüsen, die Glandula orbitalis, Duodenum, Jejunum, Ileum und Colon ascendens entnommen, nach Zenker und Carnoy sowie in 10 %igem Formol fixiert und nicht fixierte Gewebsstücke nativgeschnitten. Nur nach Fixation wurden zur Kontrolle Nieren, Nebennieren und Schilddrüsen untersucht. Färbungen mit H.-E. und nach van Gieson, Sudanfärbungen an Nativschnitten wurden folgende Enzymreaktionen durchgeführt: Unspezifische Esterase (Substrat alpha-Naphtylacetat, Diazoniumsalz Echtblau B und BB, pH 7,4; Inkubationszeit 5 Min.); ATP-ase nach Wachstein und Meisel (Inkubationszeit 40 Min.); saure Phosphatase nach Gomori (Inkubationszeit 40 Min.); alkalische Phosphatase nach Gomori (Inkubationszeit 40 Min.); Laktat-, Malat- und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase nach Heß, Scarpelli und Pearse (Inkubationszeit 30 Min.); DPN-Diaphorase nach Scarpelli, Heß und Pearse und nach Nachlas, Walker und Seligman. Die Dehydrogenasereaktionen wurden außer mit Nitro-BT auch mit MTT durchgeführt.

Die Ratten mit einmaliger TAA-Zufuhr und 7 Ratten, die nach mehrwöchiger TAA-Zufuhr z. T. vollkommene Cirrhosen entwickelt hatten, sowie 10 Mäuse, die ebenfalls einmalig TAA (15 mg/100 g Körpergewicht) i.p. erhalten hatten und 16, 24, 48 und 96 Std. später getötet wurden, wurden autoradiographisch untersucht. Es wurde ^3H -Thymidin, spez. Akt. 3,0, 2 uC/g Körpergewicht i.p. 1 Std. vor dem Tod gespritzt, die Autoradiogramme mit flüssiger Emulsion Ilford K 2 14 und 21 Tage entwickelt.

Befunde

Leber: a) Die akute TAA-Vergiftung

Die nach einmaliger hoher TAA-Dosis auftretenden zentralen Läppchennekrosen sind nach 16 Std. entwickelt, es finden sich noch einzelne in Nekrose übergehende Leberzellen. Die Nekrosen nehmen bis zu 48 Std. an Größe zu, 4 Tage nach TAA sind jedoch die Nekrosen fast vollkommen abgeräumt und durch jugendliche Leberzellen ersetzt; nach 8 Tagen ist die morphologische Struktur vollständig wiederhergestellt. Während des Wachstums der in der Regel scharf abgesetzten Nekrosezonen zeigen die direkt angrenzenden Leberzellen eine starke Vakuolisierung und Verlust der Basophilie im Cytoplasma, z. B. auch Kernpyknosen. Die Nekrosezone selbst ist bereits nach 16 Std. dicht rundzellig infiltriert. In der Läppchenperipherie sind die Leberzellen 16 - 24 Std. nach TAA z. T. fein vakuolisiert. Erst nach 3 - 4 Tagen tritt, von der Peripherie beginnend, eine starke Vakuolisierung unter Verlust der Basophilie des Cytoplasmas auf, die auch nach 8 Tagen noch teilweise nachweisbar ist. Mitosen finden sich 24 Std. nach TAA in der Läppchenperipherie, nach 30 Std. auch in der Intermediärzone, wo sie den Rand der Nekrosefelder erreicht.

Parallel durchgeführte autoradiographische Untersuchungen mit einstündiger Verwertungszeit von ^3H -Thymidin sowie Bestimmungen der Mitosehäufigkeit geben Aufschluß über den Umfang und die topographische Verteilung der Leberregeneration. Wegen der Schwierigkeit, daß die den Regenerationsvorgang auslösenden zentralen Läppchennekrosen unterschiedlich groß sind und die peripheren Läppchenanteile mehr Zellen umfassen als die zentralen Abschnitte, wurde die autoradiographische Bestimmung auf zweierlei Weise durchgeführt. Einerseits wurden flächenmäßig gleich große Anteile ausgezählt und alle markierten Leberzellen nach Zahl und topographischer Lage bestimmt. Die Ergebnisse dieser Auszählung gibt Tabelle I wieder.

Stunden	peripher	intermed.	zentral	gesamt
16	11	8	3	22
24	191	80	12	383
30	489	156	45	690
48	266	279	283	848
96	14	6	-	20

Andererseits wurde geprüft, in welchem Verhältnis diese Absolutwerte zu den Relativzahlen stehen (Verhältnis markierter zu unmarkierten Zellen gleicher Läppchenabschnitte). Hierzu wurden kleine, um die Glisson'schen Felder bzw. Zentralvene oder Nekrose liegende Parenchymausschnitte ausgewertet. Bei der Umrechnung auf vergleichbare Zellzahlen ergibt sich, daß für die peripheren Läppchenabschnitte ein Korrekturfaktor der absolut gewonnenen Zahlen markierter Zellen eingesetzt werden muß, der zu einer Reduzierung um etwa die Hälfte führt. Hieraus folgt, daß infolge der größeren Fläche der peripheren Läppchenabschnitte die Absolutwerte für die DNS synthetisierenden Zellen etwa halbiert werden müssen, um vergleichbare Markierungsindices zu gewinnen. Diese zahlenmäßigen Korrekturen ändern jedoch nichts an dem Ergebnis der in der Tabelle zum Ausdruck kommenden topographischen Verschiebung der regenerierenden Zellen von der Läppchenperipherie zum Zentrum.

Die Succinodehydrase, die im Normalzustand eine deutlich stärkere Reaktion in der Läppchenperipherie aufweist, zeigt 16 Std. nach TAA-Zufuhr in der Läppchenperipherie eine starke, in der Intermediärzone abgestuft eine deutlich schwächere Reaktion. In der Nekrosezone sind nach 16 Std. nur noch einzelne enzympositive Leberzellen nachweisbar, nach 24 Std. ist sie völlig enzymnegativ. Auch in der Läppchenperipherie ist nunmehr die Enzymreaktion abgeschwächt. Bei sonst unverändertem Verteilungsbild ist 30 und 48 Std. nach TAA-Zufuhr die gleichmäßige Enzymreaktion in den noch erhaltenen Leberzellen schwächer geworden, nach 48 Std. treten jedoch die Leberzellen um die Nekrosezone selbst mit einer etwas stärkeren Enzymreaktion hervor. Bei weitgehender Wiederherstellung der morphologischen Struktur

nach 4 Tagen bleibt die Reaktion der Succinodehydase gegenüber dem Normzustand abgeschwächt, lediglich die zentral liegenden Leberzellen fallen durch eine stärkere Enzymreaktion auf, die auf eine relativ grobkörnige mitochondriale Reaktion zurückzuführen ist.

Auch die Reaktion für Laktatdehydase ist nach 16 Std. im Bereich der zentralen Nekrosefelder bis auf einzelne noch nicht voll nekrotische Leberzellen verschwunden. In der Intermediärzone ist die Reaktion abgeschwächt, in der Peripherie entspricht sie dem Normzustand. So entsteht eine Art Umkehr des Normalbildes, bei dem die peripheren Läppchenabschnitte eine schwächere Enzymreaktion aufweisen als die zentralen. 24 Std. nach TAA nimmt, abgesehen von einem schmalen Saum von Leberzellen um die Nekrose, die Enzymintensität gleichmäßig ab. Diese Abschwächung des Reaktionsausfalles schreitet bei 30 und 48 Std. weiter fort. Nach 4 Tagen entspricht die Fermentverteilung weitgehend dem Normalzustand, lediglich die normalerweise im Zentrum stärkste Reaktion ist noch nicht voll entwickelt. Nach 8 Tagen ist dagegen die Intensität der Verteilung bei der Laktatdehydrasereaktion nicht mehr vom Normalzustand zu unterscheiden.

Die Reaktion für Malatdehydase zeigt im Prinzip gleichartige Veränderungen, jedoch ist gegenüber der Laktatdehydase die Abschwächung des Reaktionsausfalles im noch erhaltenen Leberparenchym nach 30 und 48 Std. stärker ausgeprägt, desgleichen verläuft die Wiederherstellung langsamer, so daß nach 8 Tagen zwar ein normales Verteilungsbild, jedoch eine gegenüber der Norm abgeschwächte Intensität der Enzymreaktion nachweisbar ist.

Bei dem Nachweis der DPN-Diaphorase finden sich im Verlauf der akuten TAA-Schädigung die stärksten Gegensätze im Verhalten der einzelnen Läppchenabschnitte. Während die zentral entstehenden Nekrosen entsprechend den oben genannten Enzymen einen völligen Verlust der Enzymreaktion aufweisen, zeigt das noch erhaltene Lebergewebe der peripheren und intermediären Zone zu

allen Untersuchungszeitpunkten eine relativ kräftige Enzymaktivität. Diese ist jedoch gegenüber der Norm abgeschwächt, wobei eine besonders deutliche Abschwächung am 4. Tag auftritt und auch noch am 8. Tag nachweisbar ist, d. h. also zu einem Zeitpunkt, wo morphologisch die Leberstruktur bereits wiederhergestellt ist. Um die enzymnegativen Nekrosefelder ist bereits 24 Std., besonders deutlich jedoch 48 Std. nach TAA-Zufuhr ein schmaler Saum von Leberzellen mit intensiver Enzymreaktion nachweisbar.

Die ATP-ase-Reaktion in den Gallekapillaren ist 16 Std. nach TAA in den peripheren Läppchenanteilen voll erhalten, in der Intermediärzone jedoch lückenhaft und ist in den zentralen Nekrosefeldern und ihrem direkten Umgebungsbereich nicht mehr nachweisbar. Die cytoplasmatische ATP-ase-Reaktion ist in den erhaltenen Leberzellen voll erhalten und reicht bis an den Nekroserand. In der Nekrose selbst nachweisbare starke intracytoplasmatische Reaktionsniederschläge treten auch ohne Substrat (ATP) auf. Es handelt sich demnach nicht um das Produkt einer Enzymreaktion, nach Wachstein sind Calciumverbindungen für diese nicht enzymatische Reaktion verantwortlich. 24 Std. nach TAA-Zufuhr ist die ATP-ase-Darstellung in den Gallekapillaren peripher schwächer geworden, das Netzwerk ist nicht mehr vollständig erhalten, in der Intermediärzone ist in einem breiten Saum um die Nekrose auch im Bereich erhaltener Leberzellbälchen keine ATP-ase der Gallekapillaren darstellbar. 30 Std. nach TAA ist dieser Befund weitgehend unverändert. Nach 48 Std. findet sich im gesamten erhaltenen Lebergewebe, bis an die Nekrose heranreichend, eine starke intracytoplasmatische ATP-ase-Reaktion. Die Gallengangs-ATP-ase ist nur noch bruchstückweise darstellbar, sie fehlt vor allem im Bereich der Intermediärzone weitgehend. 4 Tage nach TAA ist bei weitgehender Wiederherstellung der morphologischen Struktur eine in allen Leberzellen darstellbare kräftige intracytoplasmatische ATP-ase vorhanden; die ATP-ase der Gallenkapillaren ist von der Peripherie bis etwa zur Hälfte der Läppchen kräftig und vollständig dargestellt, in den zentralen Läppchenabschnitten ebenfalls nach-

weisbar, reicht jedoch nicht bis zum Läppchenzentrum und ist z. T. bruchstückhaft. 8 Tage nach TAA ist bei überall kräftiger intracytoplasmatischer ATP-ase-Reaktion die ATP-ase der Gallekapillaren weitgehend vollständig und reicht bis fast an die Leberzellen um die Zentralvene heran.

Die typische, in Form der peribiliären Granula angeordnete Reaktion für saure Phosphatase ist 16 Std. nach TAA-Zufuhr in den Leberzellen bis dicht an die zentrale Nekrose erhalten. Entsprechend dem um die Nekrose angeordneten Leberzellsaum mit stark eosinophilem Protoplasma findet sich eine deutliche Abschwächung der granulären Reaktion, zugleich ist die typische peribiliäre Anordnung aufgehoben. Im Nekrosebereich selbst sind phosphatasepositive Granula nur vereinzelt in noch nicht nekrotischen Zellen nachweisbar, 24 Std. nach TAA findet sich in den Nekrosen keine Saure-Phosphatase-Reaktion. Ein schmaler Saum der Nekrose anliegender Leberzellen zeigt nach 24 und 30 Std. kräftig reagierende, diffus im Protoplasma verteilte Granula, das übrige erhaltene Lebergewebe zeigt eine feingranuläre, z. T. abgeschwächte Saure-Phosphatase-Reaktion, wobei die enzympositiven Granula lediglich peripher eine peribiliäre Anordnung erkennen lassen. 48 Std. nach TAA zeigen sowohl die peripher liegenden Leberzellen als auch die äußeren Anteile der Intermediärzone reichlich stark enzympositive Granula, die meist eine typische peribiliäre Anordnung aufweisen. Lediglich die um die ehemaligen Nekrosefelder angeordneten Leberzellen enthalten Granula ohne peribiliäre Anordnung. 4 Tage nach TAA ist die peribiliäre Lagerung weitgehend wiederhergestellt, sie fehlt lediglich im inneren Anteil der Läppchenzentren. Nach 8 Tagen liegt ein normales Verteilungsbild vor.

b) Die chronische TAA-Vergiftung

Bei chronischer, niedrig dosierter TAA-Zufuhr treten, nach Dosis und Versuchszeit wechselnd, Präcirrhosen und Cirrhosen auf, daneben teils einzeln für sich, teils kombiniert, charak-

teristische Zellveränderungen, wie sie von Altmann und Osterland beschrieben wurden.

Bei der Entstehung der Präcirrhose finden sich die ersten Veränderungen ebenfalls, wie nach akuter TAA-Vergiftung, im Läppchenzentrum. In einem etwa 5 Zellen breiten Lebersaum tritt unter Kern- und Nucleolusvergrößerung ein Verlust der Basophilie des Cytoplasmas auf, in diesem Bereich fehlt die Gallekapillar-ATP-ase, die sonst unverändert ist. Während die Reaktion für saure Phosphatase keine wesentlichen Unterschiede gegenüber der Norm zeigt, ist durch Abschwächung der Laktat-Dehydrase und der DPN-Diaphorase das Grundmuster dieser Enzyme aufgehoben, das primär andersartige Verteilungsmuster der Succinodehydrase (peripher stärkste Reaktion) ist unverändert. Alle Atmungsenzyme zeigen im eosinophilen Cytoplasma der zentralen Leberzellen nur vereinzelt eine körnige mitochondriale, im übrigen jedoch eine homogene Reaktion.

Zahlreiche Übergangsbilder zeigen, daß bei niedrig dosierter TAA-Zufuhr, bei der keine Nekrosen auftreten, die ersten Umbauprozesse im Bereich dieser Zellveränderungen auftreten, und zwar unter Entwicklung schmaler Bindegewebszüge, die von Läppchenzentrum zu Läppchenzentrum ziehen und Pseudolobuli ergeben, in deren Mitte ein völlig unverändertes Glisson'sches Feld nachweisbar ist. Vermutlich sind hierbei Leberzellen ohne Hinterlassung von Nekrosen abgeräumt worden, in den schmalen Septen verlaufen z. T. erweiterte Zentralvenen, wie Tuscheinjektionen vom rechten Herzen her über die Vene beweisen. Erst in späteren Stadien finden sich darüber hinaus Septen, die von der Zentralvene zu Glisson'schen Feldern ziehen. Diese morphologische Umgestaltung tritt zeitlich gerafft wesentlich früher auf, wenn der niedrigen TAA-Dosis (4 mg/100 g) eine erhöhte einmalige initiale TAA-Dosis (15 mg/100 g) vorausgeht. Frühstadien und voll entwickelte Cirrhosen treten hierbei bereits nach 6 Wochen auf. Nebeneinander sind zentrale Rundzellinfiltrationen, Granulationsgewebe und davon ausgehend Septen in allen Stadien der Entwicklung anzutreffen. Das Restparenchym ist fleckförmig verän-

dert, teils hochgradig vakuolisiert, teils normal, z. T. findet sich ein starker Verlust der cytoplasmatischen Basophilie.

Dementsprechend ist die Darstellung der ATP-ase der Gallekapillaren hierbei nicht mehr netzartig, sondern nur noch bruchstückweise vorhanden. In der Umgebung der Septen fehlt die ATP-ase der Gallekapillaren vollkommen, die cytoplasmatische ATP-ase ist jedoch überall, allerdings sehr schwach, nachweisbar. Unverändert kräftig ist dagegen in diesem Zustand die Reaktion für saure Phosphatase in den peribiliären Granula. Die Laktatdehydrase und die DPN-Diaphorase zeigen fast ausschließlich eine relativ schwache homogene Reaktion, mitochondriale Enzymreaktionen sind nicht regelmäßig und nur an den Zellrändern anzutreffen. Die Aktivität der Succinodehydrase wechselt sehr stark, ohne daß topographische Beziehungen oder Abhängigkeiten erkennbar sind, wobei sowohl homogene als auch körnige (mitochondriale) Reaktionen auftreten.

In der voll entwickelten Cirrhose ist das Parenchym der unregelmäßig großen Pseudolobuli nach einstündiger ^3H -Thymidin-Markierung von Fall zu Fall wechselnd, stets jedoch stärker als im Normalzustand markiert. Eine bevorzugte Markierung einzelner Pseudolobuli wurde nicht beobachtet, relativ regelmäßig sind die septennahen Parenchymzellen nicht oder nur gering markiert. Meist ist entlang den Septen eine einzellige Parenchymzelllage entwickelt, ähnlich einer Grenzplatte, die sich deutlich von den meist rechtwinklig ablaufenden noch erhaltenen Leberzellbälkchen abhebt. Neben einem intensiv eosinophilen Protoplasma sind die Zellen dieses Bandes durch vergrößerte Zellkerne und Nucleolen ausgezeichnet.

Eindeutig von den Pseudolobuli unterschiedene, meist bereits makroskopisch sichtbare Leberzelladenome traten unter der verwandten Dosis nur vereinzelt auf, in ihnen fehlen Glisson'sche Felder, meist sogar jedes größere Gefäß. Vom übrigen Parenchym sind diese Adenomknotten in der Regel durch ein verstärkt eosinophiles, meist stark vergrößertes Protoplasma abgehoben.

Bei zusätzlicher Pilocarpinbehandlung findet sich in den Parenchymzellen eine z. T. herdförmige und bei entwickelter Cirrhose meist diffuse ausgedehnte Cytoplasma-Vakuolisierung, bei der es sich z. T. um klein- bis großtropfige Verfettung handelt. Ebenso wie diese nach Pilocarpinzufuhr auftretenden Parenchymveränderungen treten die von Altmann und Osterland beschriebenen wirbelführenden Zellen und Zellkomplexe nicht erst bei der Cirrhose nach TAA, sondern bereits in der noch nicht umgebauten Leber auf. Im Hinblick auf die Deutung dieser Veränderungen sowie die von Stöcker erhobenen autoradiographischen Befunde ist das Ergebnis der histochemischen Fermentreaktionen von besonderem Interesse.

Im Stadium der Cirrhose ist das Netzwerk der Gallengangs-ATP-ase vielfach unterbrochen. Größtenteils, wenn auch nicht regelmäßig, ist eine positive ATP-ase-Reaktion an den Gallekapillaren im Zentrum der Pseudolobuli nachweisbar, unabhängig davon, ob es sich hierbei ursprünglich um periphere oder zentrale Gewebsanteile gehandelt hat. Regelmäßig ist in Septennähe, in der die oben beschriebene einzellige eosinophile Zelllage anzutreffen ist, keine Gallekapillar-Reaktion anzutreffen. Ebenso fehlt im Bereich wirbelführender Zellen die Gallengangs-ATP-ase. Da insbesondere bei der nicht cirrhotisch umgebauten Leber das den wirbelführenden Zellkomplexen benachbarte unveränderte Leberparenchym eine voll entwickelte ATP-ase-Reaktion aufweist, scheint hier der Verlust der Enzymreaktion in direktem Zusammenhang mit den Cytoplasma-Veränderungen zu stehen. In Leberzelladenomen fällt die Gallekapillar-ATP-ase negativ, die cytoplasmatische ATP-ase schwach aus.

Die peribiliären Granula dagegen, die sich bei der Reaktion für saure Phosphatase intensiv darstellen, sind in den Leberzellen der Pseudolobuli bei der Cirrhose meist überall nachweisbar.

Dies gilt auch für die septennahen Abschnitte, in denen die ATP-ase-Reaktion der Gallekapillaren fehlt, sowie für die den

Septen entlang entwickelten Parenchymzellbänder. Allerdings ist hier die reihenförmige, "peribiliäre" Anordnung aufgehoben. Dies gilt auch für die Zellen der Leberadenome, in denen phosphatasepositive Granula entsprechender Größe im Cytoplasma verstreut vorkommen.

Die Laktatdehydrase und die Malatdehydrase zeigen entlang den Septen sowie in den Zellen der Leberzelladenome eine verstärkte Reaktion. Im übrigen Parenchym sind dagegen keine Intensitätsschwankungen erkennbar. Wirbelführende Zellen zeigen eine nicht granuläre, bei Nitro-BT violette Enzymreaktion im Cytoplasma.

Der Reaktionsausfall der Succinodehydrase variiert stark. Regelmäßig zeigen die Grenzzellen des Lebergewebes entlang den Bindegewebssepten eine homogene, violette Cytoplasmareaktion, vereinzelt ist eine mitochondriale Reaktion erkennbar. Während im übrigen Parenchym mitochondriale und diffuse Cytoplasmareaktionen abwechseln, zeigen die Zellen der Leberzelladenome eine intensive, dicht gelagerte mitochondriale Succinodehydrasereaktion, wirbelführende Zellen dagegen weisen in der Regel nur eine schwache Reaktion auf.

Pankreas

Die Veränderungen am exokrinen Pankreasgewebe stehen in einem auffallenden Gegensatz zu den Befunden an der Leber. Dieser Unterschied betrifft insbesondere die Frühveränderungen. Während nämlich bei hochdosierter TAA-Zufuhr ausgedehnte Lebernekrosen auftreten, sind am exkretorischen Pankreasgewebe auch bei höchsten TAA-Dosen (40 mg täglich über 2 - 5 Tage) keinerlei Nekrosen feststellbar. Abweichungen gegenüber der Norm sind lediglich in Form von Kern- und Nucleolusvergrößerungen feststellbar, die jedoch nicht regelmäßig nachweisbar sind. Cytoplasmaveränderungen, die dem Ausmaß der Leberveränderungen entsprechen, finden sich nicht. Eindeutige Wirbelbildungen im Cytoplasma oder

Abweichungen der histochemisch nachweisbaren Enzyme in Form von Enzymverlusten liegen nicht vor. Mit der bei einem Teil der Versuchstiere gleichzeitig durchgeführten Pilocarpinbehandlung sollte geprüft werden, ob eine etwa vorhandene TAA-bedingte Nucleolusblockade nach Reizung der Pankreassekretion aufgehoben wird, oder ob durch vermehrte Sekretion bei TAA-bingter Nucleolusblockade eine Verarmung des Cytoplasmas an basophilen Substanzen auftritt, etwa mit der Folgeerscheinung von Wirbelbildungen. Keines dieser Phänomene kam zustande, die beobachteten Funktionszustände entsprechen den typischen Bildern nach Pilocarpinreizung.

Im Gegensatz hierzu traten bei den Dauerversuchen ausgeprägte Spätveränderungen am exkretorischen Pankreasparenchym auf. Diese betreffen sowohl die Acinuszellen als auch das Gangsystem. Gruppenförmig zeigen die Acinuszellen wechselnde Kerngrößen, überwiegend Vergrößerung der Kerne, z. T. Entwicklung eines ausgeprägten Kernödems, selten dagegen Kernpyknosen. Die häufigste Cytoplasmaveränderung besteht in einem Verlust der Basophilie und zwar auch der basalen basophilen Substanzen. Hydropische Vakuolisierungen des Cytoplasmas sind vereinzelt anzutreffen, typische basale Abschnmelzungen sind jedoch ausgesprochen selten. Eindrucksvoller als diese zellulären Veränderungen sind Umgestaltungen des Gangsystems und des Interstitiums. Häufig sind herdförmige cystische Erweiterungen der kleinen Drüsenausführungsgänge mit und ohne Sekret anzutreffen. Besonders auffällig sind Verquellungen oder Fibrosen des interstitiellen Bindegewebes mit Dissoziation der Acini, meist lobulär begrenzt. Neben diesen lobulären Acinusfibrosen fanden sich von je 11 Fällen 4 mal bei TAA- und 8 mal bei TAA- und Pilocarpinbehandlung größere, ebenfalls herdförmig angeordnete Umbaubezirke mit teils zellreichen, teils zellarmen Narbenfeldern. In diesen eingeschlossen finden sich zerlegte Acinusreste mit gelegentlichen Kernpyknosen, wobei die im Cytoplasma darstellbaren Enzyme, insbesondere die unspezifische Esterase, nur noch teilweise positiv ausfallen. Neben cystisch erweiterten Ausführungsgängen finden sich reichlich Gangproliferate. Der Grad der

entzündlichen Zellinfiltration wechselt stark. Darüber hinaus wurden um zahlreiche große Ausführungsgänge hyaline Narbenfelder beobachtet, die sowohl bei den nur mit TAA als auch bei den zusätzlich mit Pilocarpin behandelten Tieren anzutreffen waren, bei den letzteren allerdings sehr viel stärker ausgedehnt. Da bei der für die Dauerversuche verwandten niedrigen TAA-Dosis nicht bei allen Tieren Lebercirrhosen entwickelt waren, konnte geprüft werden, ob die Pankreasveränderungen lediglich bei Tieren mit Lebercirrhosen auftreten. 7 Versuchstiere der Gesamtgruppe der Dauerversuche zeigten keine oder eine nur unvollständig entwickelte Lebercirrhose. Auch bei diesen Tieren fanden sich die beschriebenen Pankreasveränderungen in verschiedenen Schweregraden. Bei 300 Versuchstieren des gleichen Rattenstammes, die im gleichen Tierstall gehalten wurden, und die in allen Lebensalterstufen untersucht wurden, waren keine entsprechenden Pankreasveränderungen nachweisbar.

Darm

Bei der Untersuchung von Duodenum, Jejunum und Colon der Versuchstiere fanden sich lediglich bei den Dauerversuchen, hier jedoch außerordentlich wechselnd, kolbige Auftreibungen der Zotten mit ödematöser Verquellung oder entzündlicher, vorwiegend lymphozytärer Infiltration, vereinzelt Spitzenerosionen des Epithels der Zotten, z. T. stärkere Vermehrung der Schleim- und Becherzellen im Dünndarm, gelegentlich Zottenverkürzungen mit Zottenatrophie. Es zeigte sich, daß diese Veränderungen fast ausschließlich bei den zusätzlich mit Pilocarpin behandelten Versuchstieren zu beobachten waren, eine Beziehung zum Schweregrad der Lebercirrhose bestand nicht. Eine gesonderte Prüfung des Verhaltens der Paneth'schen Körnerzellen und ihrer Häufigkeit (durch Auszählen der P.K. pro Kryptengrund) ergab keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede der im allgemeinen stark granulierten Körnerzellen.

Kopfspeichel- und Tränendrüsen

Bei der Untersuchung von Parotis und Glandula submandibularis der Versuchstiere mit einer Dauermedikation von TAA fanden sich keine Veränderungen, die den am Pankreas beschriebenen Befunden entsprachen, abgesehen von schwankenden Stapelungszuständen, bei denen jedoch keine eindeutigen Differenzen zwischen nur mit TAA und zusätzlich mit Pilocarpin behandelten Tieren feststellbar waren. Ähnliches gilt für die Glandula sublingualis. Die bei einem Teil der Versuchstiere mit untersuchte Glandula orbitalis zeigte bei allen mit TAA behandelten Tieren eine gegenüber Kontrolltieren auffällige Eosinophilie des Drüsengewebes auf Grund einer ausgeprägten Verminderung der Basophilie des Cytoplasmas, die auch die basalen Abschnitte mit betrifft. Während bei 4 von 10 nur mit TAA behandelten Tieren, bei denen die Glandula orbitalis mit untersucht wurde, kleinere und größere Gangproliferate festgestellt wurden, fand sich bei den zusätzlich mit Pilocarpin behandelten Tieren nur einmal ein Gangproliferat; stärker entwickelte interstitielle Bindegewebsfibrosen waren dagegen nur bei zusätzlicher Pilocarpinbehandlung feststellbar.

Diskussion

Die nach akuter TAA-Vergiftung auftretenden zentralen Lebernekrosen, die bereits von Gupta genau beschrieben und von zahlreichen anderen Autoren (Übersicht siehe bei Rouiller) beobachtet wurden, sowie die danach einsetzende Leberregeneration sind so exakt reproduzierbar, daß sie ein vorzügliches Modell zum Studium der bei der Nekrose und bei der Leberregeneration auftretenden strukturellen und enzymhistochemischen Veränderungen darstellen. Wie die Befunde zeigen, ist bei der Ausdehnung der zentralen Lebernekrose, die bis 48 Std. nach einmaliger TAA-Zufuhr an Umfang zunimmt, beim Verlust der histochemisch nach-

weisbaren Enzyme die gleiche Reihenfolge feststellbar, wie sie von Wachstein und Mitarbeitern in der Frühphase innerhalb der ersten 16 Std. beobachtet wurden. Daß hierbei ein Verlust der Membranenzyme wie der Gallekapillar-ATP-ase, aber auch eine Abschwächung der Reaktion für saure Phosphatase in den peribiliären Granula dem Verlust mitochondrialer Enzyme vorausgeht, steht in Übereinstimmung mit den Befunden von Gallagher und Rees bzw. Rees und Sinha.

Von besonderem Interesse ist hierbei das Verhalten der Parenchymzellen der äußeren Läppchenanteile, die nicht in die Nekrose mit einbezogen werden. Von ihnen geht die Wiederherstellung der Leberstruktur aus, die auch bei großen Nekrosen bereits 4 Tage nach TAA-Schädigung weitgehend vollendet ist. Die autoradiographischen Untersuchungen haben dabei gezeigt, daß die Wiederherstellung in Form einer in der Läppchenperipherie beginnenden und sich in der Folgezeit über das Läppchen ausbreitenden Regenerationswelle abläuft. Sowohl die topographische Verteilung als auch der zeitliche Ablauf entsprechen dabei weitgehend der Leberregeneration nach Hepatektomie (Grundmann und Bach; Oehlert, Hammerling und Büchner). Abweichend hiervon tritt jedoch bei der Regeneration nach zentralen Nekrosen durch TAA, worauf früher bereits kurz hingewiesen wurde (Feder, Josten und Wrba), eine in der Peripherie beginnende grobvakuoläre Einwässerung des Cytoplasmas mit Verlust der Basophilie nicht mit dem Beginn der Regenerationswelle auf, sondern später, wenn die autoradiographisch erfaßbare Synthesewelle bereits weitgehend abgelaufen ist. Dieser Befund ist deshalb von besonderem Interesse, weil die topographische und zeitliche Übereinstimmung der nach Hepatektomie eintretenden Cytoplasmaveränderungen und der DNS-Synthesewelle eine wichtige Stütze für die Vorstellungen bildet, daß der Abbau cytoplasmatischer Bestandteile eine entscheidende Rolle bei der Wiedererlangung der Teilungsfähigkeit der Leberzellen spielt (Oehlert, Hammerling und Büchner). Mit dem Ergebnis der eigenen Untersuchungen stimmen die Beobachtungen von Stöcker überein, der bei langdauernder niedriger TAA-Dosierung trotz einer Abnahme der cytoplasmatischen Strukturproteine keine wesentliche Zunahme DNSsynthetisierender Leberzellen feststellte.

Auffallende Unterschiede zeigen sich bei der Korrelation der enzymhistochemischen Befunde mit dem autoradiographisch bestimmten Regenerationsvorgang im nicht in die Nekrose einbezogenen Lebergewebe. Während die Gallekapillar-ATP-ase in der Läppchenperipherie bis zum Einsetzen der Leberregeneration nach 16 Std. unverändert ist, dann jedoch im Bereich des regenerierenden Parenchyms z. T. nur Bruchstücke des Netzwerkes erkennen läßt, nimmt die intracytoplasmatische ATP-ase an Intensität zu, vermutlich als Ausdruck eines erhöhten Energiestoffwechsels. Während Dehydrasen wie die Succinodehydrase parallel hierzu im peripheren Parenchym stark abgeschwächt sind, zeigt die DPN-Diaphorase einen beträchtlichen Verlust der Reaktionsintensität besonders deutlich am 3. und 4. Tag nach TAA-Vergiftung, d.h. also eine Parallelität zur cytoplasmatischen Einwässerung bzw. zum Basophilieverlust. Die Beobachtung von auffälligen Unterschieden in der Verteilung und im Intensitätsausfall der verschiedenen histochemisch nachweisbaren Enzyme bildet u. E. eine notwendige Ergänzung zu der quantitativen Enzymbestimmung nach TAA-Vergiftung durch Rees und Sinha, bei der u. a. der TAA-Wirkung nicht nur ein Enzymverlust bzw. eine Enzymschädigung, sondern auch eine Enzymstimulierung zugesprochen wird.

Andererseits sind jedoch bei der Wertung der Intensitätsschwankung der histochemischen Enzymreaktionen die bei TAA eintretenden Membranschädigungen mit Mitochondrienschwellung zu berücksichtigen. Besondere Schwierigkeiten in der quantitativen Auswertung bietet die Entstehung einer homogenen cytoplasmatischen Reaktion bei Verwendung des gebräuchlichen Reduktionsindikators Nitro-BT. Auf ähnliche Befunde haben Wachstein und Mitarbeiter bei Leberveränderungen nach 3-Methyl-4-Dimethyl-Aminoazobenzol hingewiesen. Das Fehlen entsprechender Befunde bei Verwendung des gleichen Reduktionsindikators bei anderen Dehydrasereaktionen spricht dafür, daß hierbei Monoformazan entsteht, das anscheinend im RNS-armen Cytoplasma eine besondere Substantivität der Farbreaktion aufweist.

Die formale Genese der nach langdauernder TAA-Zufuhr entstehenden Lebercirrhose ist verschieden gedeutet worden (siehe Ruttner und Rondez; Georgii und Mehnert). Hierfür sind vor allem Dosis- und Applikationsunterschiede verantwortlich zu machen, was aus den unterschiedlichen Angaben über das Auftreten von Nekrosen, auf deren Boden sich der cirrhotische Umbau entwickelt, hervorgeht. Ein weiterer Grund für die Schwierigkeiten in der Deutung der formalen Genese der Lebercirrhose nach TAA ist in der Tatsache begründet, daß TAA nicht nur auf die Leberzellen, sondern auch, wie Stöcker und Altmann gezeigt haben, auf die Gallengangsepithelien wirkt und bei letzteren eine wesentlich stärkere Verkürzung der Generationszeiten der Zellen auslöst, so daß Gallengangsproliferate z. T. beträchtlichen Ausmaßes entstehen. Die eigenen Befunde nach Langzeitbehandlung zeigen, daß bei niedriger Dosierung, die nicht zu massiven Nekrosen führt, die ersten Septenbildungen zentral mit einer vorausgehenden Parenchymzelldegeneration beginnen, so daß unter Verbindung von zentralen Läppchenabschnitten eine sogenannte nicht portale Cirrhose im Sinne von Hartroft entsteht. Entsprechend ähnlichen Beobachtungen nach Tetrachlorkohlenstoffvergiftungen sind jedoch diese Anfangsstadien in der Folgezeit bei zusätzlicher Septenentwicklung zu den Glisson'schen Feldern nicht mehr erkennbar. Durch die weitere Umgestaltung der Pseudolobuli, sei es im Sinne der für TAA charakteristischen Zellveränderungen, sei es durch Regenerationsvorgänge, wird das morphologische Endzustandsbild der TAA-Cirrhose weiter kompliziert.

Die enzymhistochemischen Befunde an den nach TAA auftretenden, von Altmann und Osterland beschriebenen wirbelförmigen Zellen sind von besonderem Interesse, da Thoenes und Bannasch zeigen konnten, daß es sich hierbei um ribosomenarmes, glattes endoplasmatisches Reticulum nach Art "glatter oder RNP-freier" Nebenkerne handelt und die autoradiographischen Untersuchungen von Stöcker den vermuteten Entstehungsvorgang durch TAA-bedingte Blockade der nucleolären RNS bestätigten. Der Befund, daß rein mitochondriale Enzyme wie die Succinodehydrase sich nicht

in der typischen mitochondrialen Reaktion darstellen lassen, andere Dehydrasen wie die Malat- und Laktatdehydrase lediglich einen äußerst feinkörnigen Niederschlag zeigen, stimmen mit den Beobachtungen von Thoenes und Bannasch überein. Wesentlich ausgeprägter sind jedoch Enzymveränderungen wie die der ATP-ase, deren mitochondriale Reaktion gegenüber der Norm stark herabgesetzt ist; die Gallengangs-ATP-ase fehlt in der Regel völlig. Daß auch die durch Saure-Phosphatase-Reaktion darstellbaren peribiliären Granula entweder nur vereinzelt oder gar nicht in wirbelführenden Zellen nachgewiesen werden können, stimmt ebenfalls wie die übrigen Enzymbefunde, mit den oben genannten Befunden überein, d. h. die Störung des nuclearen Eiweiß- und RNS-Stoffwechsels bedingt auf die Dauer auch einen Verlust der enzymatisch wirksamen Proteine im Cytoplasma.

Mit dem morphologischen Strukturumbau in der entwickelten Lebercirrhose wird die in der normalen Leber vorhandene Topik histochemisch nachweisbarer Enzyme aufgehoben. Dies entspricht Beobachtungen von Wachstein und Meisel an der äthioninbedingten Cirrhose. Ob dabei die Aufhebung der von Schumacher besonders herausgearbeiteten typischen Verteilungsmuster der DPN-Diaphorase und der Dehydrasen, insbesondere der Succinodehydrase, durch die Umgestaltung der Blutzirkulation zustande kommt, bleibt dahingestellt. Entsprechende Veränderungen der Blutversorgung sind von Caulet und Mitarbeitern für die menschliche Lebercirrhose gezeigt worden. Die Unterbrechung des Netzwerkes der Gallenkapillar-ATP-ase, die bruchstückhaft in den zentralen Anteilen der Pseudolobuli nachweisbar ist, regelmäßig jedoch im Bereich der septennahen Leberzellen fehlt, wirft die Frage auf, wieweit hier Zusammenhänge mit Änderungen des Galleabflusses bestehen. Dies gilt umso mehr, als hierbei anscheinend keine Rolle spielt, welcher Teil des ursprünglichen Leberläppchens im Zentrum eines Pseudolobulus vorliegt. Daß in auffallenden Gegensatz hierzu saure-Phosphatase-positive Granula auch in den septennahen Leberzellen der Pseudolobuli vorkommen, allerdings ohne peribiliäre Anordnung, erscheint besonders bemerkenswert.

Die an Leberzellen nachgewiesene Wirkung auf den nuclearen und nucleolaren RNS- und Eiweiß-Stoffwechsel (Kleinfeld; Altmann und Osterland; Stöcker) legt die Frage nahe, wieweit am exkretorischen Pankreasparenchym vergleichbare TAA-Wirkungen zur Geltung kommen. Wie von Kleinfeld und Stöcker konnten auch bei den vorliegenden Versuchen bei akuter TAA-Vergiftung Kern- und Nucleolusvergrößerungen nachgewiesen werden, jedoch fehlen den Leberveränderungen vergleichbare Cytoplasmaveränderungen, insbesondere auch Nekrosen. Dies stimmt mit den Befunden von Rather überein. Um so auffälliger ist das Vorkommen erheblicher Umbauvorgänge nach langdauernder TAA-Zufuhr, die einer mit einem Speichelödem beginnenden Dyschylie entsprechen (Doerr; Becker; Seifert und Gieseke). Hierbei stehen das Speichelödem und seine Folgezustände mit Ödemsklerose einerseits und die als kanalikuläre Dyschylie bezeichneten Veränderungen andererseits im Vordergrund. Wohl fanden sich auch Veränderungen im Sinne einer acinaren Dyschylie, jedoch beschränken sich diese auf acidophile Zellumwandlungen und gelegentliche hydropisch-vakuoläre Degenerationen; basale Abschmelzungen (Doerr) und dyschyliche Atrophien treten in den Hintergrund. Als Ursache der Pankreasveränderungen konnten Spontanveränderungen, wie sie von Seifert beschrieben wurden, durch Kontrolluntersuchungen ausgeschlossen werden, desgleichen konnte ausgeschlossen werden, daß die Pankreasveränderungen lediglich Begleitveränderungen der Lebercirrhosen waren. Somit ist die Entstehung der Veränderung des exkretorischen Pankreasparenchyms ursächlich auf die langdauernde TAA-Einwirkung zurückzuführen, wobei eine zusätzliche Mehrfunktion durch gleichzeitige Pilocarpinbehandlung einen verstärkten Effekt zeigt. Auf die verschiedentlich mit den Proenzymgranula des Pankreas verglichenen Paneth'schen Körnerzellen bleibt TAA ohne Wirkung. Auch an der Parotis wurden Veränderungen vermißt, die den dyschylichen Umbauprozessen des Pankreas vergleichbar waren, was mit Befunden von Seifert übereinstimmt. Eine Wirkung auf die Glandula orbitalis muß jedoch nach den Ergebnissen in Betracht gezogen werden.

Wenngleich somit TAA-Wirkungen an verschiedenen Organen zur Geltung kommen, so steht doch die hepatotrope Wirkung eindeutig

im Vordergrund. Mit den für jede experimentelle Untersuchung geltenden Einschränkungen können die zeit- und dosisabhängigen, sehr unterschiedlichen Wirkungen von TAA als Modellfall verschiedener Krankheitszustände aus der menschlichen Pathologie angesehen werden.

Zusammenfassung

Die dosis- und zeitabhängig unterschiedlichen Organveränderungen an Leber, Pankreas, Kopfspeicheldrüsen und Darm bei der akuten und chronischen TAA-Vergiftung wurden morphologisch, enzymhistochemisch und autoradiographisch untersucht.

Die nach einmaliger hochdosierter TAA-Zufuhr auftretenden Lebernekrosen zeigen im Nekrosebereich eine typische Reihenfolge des Enzymverlustes, wobei Membranenzyme wie die Gallekapillar-ATP-ase zuerst betroffen sind. Die autoradiographisch kontrollierte Wiederherstellung beginnt in einer von der Läppchenperipherie her einsetzenden Leberzellregeneration. Hierbei ist die morphologische Wiederherstellung nach 4 Tagen weitgehend beendet, die der histochemisch nachweisbaren Enzyme demgegenüber jedoch verzögert. Eine ebenfalls von der Läppchenperipherie her beginnende cytoplasmatische Vakuolisierung mit Basophilieverlust tritt erst ein, wenn die Regenerationswelle bereits weitgehend abgelaufen ist. Der bei chronischer TAA-Vergiftung in den Läppchenzentren beginnende Parenchymbau, der zu einer nicht portalen Cirrhose führt, bedingt eine weitgehende Umgestaltung der typischen Enzymmuster der Leber. Im Bereich TAA-spezifischer Zellveränderungen mit Entwicklung wirbelführender Zellen ist ein weitgehender Enzymschwund nachweisbar. Während den Lebernekrosen vergleichbare akute Veränderungen an anderen Organen weitgehend fehlen, tritt bei chronischer TAA-Vergiftung ein ausgeprägter dyschylich bedingter Umbau des exkretorischen Pankreasparenchyms auf.

Herrn Prof. Dr. med. M. Eder danke ich für die Aufgabe, die er mir in der nun vorliegenden Arbeit gestellt hat.

Mit großer Freundlichkeit hat er mich jederzeit anregend beraten, den Fortgang der Arbeit unterstützt und darüber hinaus mein Verständnis auch für allgemeine Fragen der Medizin gefördert. Ich bin dankbar, in ihm einen verständnisvollen Lehrer gehabt zu haben.

Literatur

1. Altmann, H. W. und U. Osterland: Über cytoplasmatische Wirbelbildungen in den Leberzellen der Ratte bei chronischer Thioacetamidvergiftung
Beitr. path. Anat. 124, I (1961)
2. Ambrose, A. M., F. de Eds und L. I. Rather: Toxicity of Thioacetamide in rats
J. industr. Hyg. 31, 158 (1949)
3. Becker, V.: Sekretionsstudien am Pankreas
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1957)
4. Brodehl, J.: Thioacetamid in der experimentellen Leberforschung
Klin. Wschr. 39, 956 (1961)
5. Caulet, T., J. Diebold und A. Lavrillier: Histogénèse des nodules cirrhotiques. Leurs rapports avec les modifications circulatoires intra-hépatiques
Annales D'Anatomie pathologique 9, 77 (1964)
6. Doerr, W.: Fermententgleisung im Pankreas, pathologisch-anatomisch gesehen
Ärztl. Wschr. 8, 681 (1953)
7. Doerr, W.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Problem der Fermententgleisung im Pankreas
Verh. Dtsch. Ges. Path. 37, 292 (1954)
8. Eder, M., R. Josten und H. Wrba: Autoradiographische Untersuchungen zur Topik der Leberregeneration nach Teilhepatektomie und akuter Thioacetamidvergiftung
Naturwissenschaften, z. Z. im Druck

9. Fitzhugh, O. G. und A. A. Nelson: Liver tumours of rats fed thiourea or thioacetamide
Science, 108, 626 (1948)

10. Gallagher, C. H. und K. R. Rees: Levels of pyridine nucleotides in liver poisoning
Nature 187, 148 (1960)

11. Gallagher, C. H. und D. N. Gupta, I. D. Judah, K. R. Rees: Biochemical changes in acute thioacetamide intoxication
J. Bact. 72, 193 (1956)

12. Georgii, A. und H. Mehnert: Über Leberveränderungen durch Thioacetamid bei gleichzeitiger Belastung mit blutzuckersenkenden Substanzen der Biguanidreihe
Beitr. path. Anat. 124, 278 (1961)

13. Gomori, G.: Microscopic Histochemistry
Chicago Press, (1952)

14. Grundmann, E. und G. Bach: Amitosen, Endomitosen und Mitosen nach partieller Hepatektomie
Beitr. path. Anat. 123, 144 (1960)

15. Gupta, D. N.: Acute changes in the liver after administration of Thioacetamide
J. Path. Bact. 72, 415 (1956)

16. Gupta, D.N.: Nodular cirrhosis and metastasing tumours produced in the liver of rats by prolonged feeding with Thioacetamide
J. Path. Bact. 72, 183 (1956)

17. Hartroft, W. S.: Experimental Cirrhosis in: CH. Rouiller: The Liver
Vol. II, 478, Academic Press, New York und London (1963)

18. Heß, R., D. G. Scarpelli und A. G. E. Pearse: The cytochemical localisation of oxydative enzymes. Pyridine nucleotide linked dehydrogenases
J. biophys. biochem Cytol. 4, 753 (1958)
19. Kleinfeld, R. G.: Early changes in Rat liver and Kidney cells induced by Thioacetamide
Cancer Res. 17, 954 (1957)
20. Kleinfeld, R. G. und E. v. Haam: The effect of Thioacetamide on Rat liver regeneration I. Cytological studies
Cancer Res. 19, 769 (1959)
21. Kleinfeld, R. G. und F. v. Haam: Effect of Thioacetamide on Rat liver regeneration. II. Nuclear RNA in mitosis
22. Knauff, H. G., A. Georgii, K. Matzen und E. Hardy: Der Einfluß toxischer Leberschäden durch Thioacetamide auf das Spektrum der freien Blutaminosäuren normaler und mit Phospholipiden vorbehandelter Ratten
Klin. Wschr. 41, 915 (1963)
23. Nachlas, M. M., D. G. Walker und A. M. Seligman: A histochemical method for the demonstration of DPN-Diaphorase
J. biophys. biochem. Cytol. 4, 29 (1958)
24. Oehlert, W., W. Hämmerling und F. Büchner: Der zeitliche Ablauf und das Ausmaß der Desoxyribonukleinsäure-Synthese in der regenerierenden Leber der Ratte nach Teilhepatektomie
Beitr. path. Anat. 126, 91 (1962)
25. Pearse, A. G. E.: Histochemistry
Churchill Ltd., London, sec. ed. (1960)

26. Rather, L. I.: Experimental alterations of nuclear and cytoplasmatic components of liver cells with thioacetamide; early onset and reversibility of volume changes of nucleolus, nucleus and cytoplasm
Bull. Johns Hopkins Hosp. 88, 38 (1951)
27. Rees, K. R. und K. P. Sinha: Blood enzymes in liver injury
J. Path. Bact. 80, 297 (1960)
28. Rouiller, Ch.: The Liver
Vol II, 335, Academic Press, New York und London (1964)
29. Rüttner, J. R. und R. Rondez: Zur formalen Genese der Thioacetamid-Zirrhose der Ratte
Path. Microbiol. 23, 113 (1960)
30. Sachs, H. W., A. Bäumer und G. Menkhaus: Histochemische Untersuchungen zur Giftwirkung von Thioacetamid auf die Rattenleber
Aceta hepatosplenolog. 6, 286 (1959)
31. Scarpelli, D. G., R. Heß und A. G. E. Pearse: The cytochemical localisation of oxydative enzymes
J. biophys. biochem. Cytol 4, 747 (1958)
32. Schumacher, H. H.: Histochemie der Zellatmung bei Hypoxydase
Verh. Dtsch. Ges. Path. 42, 395 (1958)
33. Seifert, G.: Experimentelle Proteo-Dyschylien in den Kopfspeicheldrüsen
Beitr. path. Anat. 126, 280 (1962)
34. Seifert, G.: Über Spontanveränderungen in den großen Kopfspeicheldrüsen bei Laboratoriumstieren
Beitr. path. Anat. 123, 299 (1960)

35. Seifert, G. und R. Giesecking: Elektronenmikroskopische Befunde am Rattenpankreas nach Äthioninschädigung im Experiment
Beitr. path. Anat. 124, 81 (1961)
36. Stöcker, E.: Autoradiographische Studien zum Einfluß von Thioacetamid auf den zellulären Eiweiß- und Nukleinsäure-Stoffwechsel in Leberzellen der Ratte
Beitr. path. Anat. 129, 247 (1963/64)
37. Stöcker, E. und H. W. Altmann: Die DNS-Synthese in Leberparenchymzellen und Gallengangsepithelien von normalen und mit Thioacetamid behandelten Ratten
Naturwissenschaften I, 15 (1964)
38. Thoenes, W. und P. Bannasch: Elektronen- und lichtmikroskopische Untersuchungen am Cytoplasma der Leberzelle nach akuter und chronischer Thioacetamid-Vergiftung
Virchows Arch. 335, 556 (1962)
39. Wachstein, M.: Cyto- und Histochemistry of the Liver in: Ch. Rouiller: The Liver
Vol. I, 150, Academic Press, New York und London (1963)
40. Wachstein, M. und E. Meisel: Enzymatic histochemistry of ethionine-induced liver cirrhosis and hepatoma
J. Histochem. Cytochem. 7, 189 (1959)
41. Wachstein, M., E. Meisel und C. Falcon: Enzymatic Histochemistry in the experimentally damaged liver
Amer. J. Path. 40, 219 (1962)

Lebenslauf

Als Tochter des Dr. med. Arthur Josten, Oberregierungs- und -medizinalrat, und seiner Frau Senta, geb. Humperdinck, wurde ich, Rotraut Edith Hannegret Josten, am 31. 3. 1938 in Hüsten/Westfalen geboren. Nach 13-jährigem Schulbesuch legte ich 1958 die Reifeprüfung am Städtischen Gymnasium Ratingen in Ratingen ab.

Nach einer halbjährigen Haushaltslehre in der Schweiz, darauf folgenden zwei Semestern an der philosophischen Fakultät der Universität Bonn und Wien und einer abgeschlossenen Ausbildung zur Arzthelferin in München, belegte ich 1960 das erste vor-klinische Semester an der medizinischen Fakultät der Universität München. Während der folgenden vier vorklinischen Semester studierte ich in Bonn, wo ich die naturwissenschaftliche (1961) und die ärztliche (1962) Vorprüfung bestand. Zum Studium der Klinik kehrte ich anschließend nach München zurück.

Voraussichtlich wird meine ärztliche Staatsprüfung am 14.12.1965 beendet sein.

